

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE POSGRADO

**“La Eficiencia del Índice de PSA Libre en el Diagnostico  
de Cáncer de Próstata”**

TESIS

Para optar el Grado Académico de  
Doctor en Medicina

AUTOR

Jose Manuel Ortiz Sanchez

Lima – Perú

2014

## INDICE

LISTA DE FIGURAS	I
LISTA DE CUADROS	II
RESUMEN	III
SUMMARY	IV
CAPITULO 1: INTRODUCCION	
1.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	3
1.3 JUSTIFICACIÓN TEORICO-PRACTICA	5
1.4 OBJETIVOS	6
CAPITULO 2: MARCO TEORICO	
2.1 MARCO CONCEPTUAL	7
2.2 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION	8
2.3 BASES TEORICAS	10
CAPITULO 3: METODOLOGIA	
3.1. TIPO DE ESTUDIO	12
3.2. UNIVERSO Y MUESTRA	12
3.3 RECOLECCIÓN DE DATOS	13
3. 4 PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS	13
CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSION	
4.1. RESULTADOS	14
4.2 ANALISIS, INTERPRETACION Y DISCUSION	18
CONCLUSIONES	24
RECOMENDACIONES	24
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	25

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Valores de PSA total por diagnostico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata
- Figura 2. Valores de índice de PSA libre por diagnostico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata.
- Figura 3. Distribución de los valores de índice de PSA libre por diagnostico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata.
- Figura 4. Sensibilidad y especificidad de la prueba de índice de PSA libre en diferentes puntos de corte.
- Figura 5. Curva ROC de la prueba índice de PSA libre

## LISTA DE CUADROS

Tabla 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la prueba de índice de PSA libre en diferentes puntos de corte.

Tabla 2. Punto de corte y especificidad del índice de PSA Libre con una sensibilidad de 0,85, 0,90 y 0,95.

## RESUMEN

- **Objetivos:** Determinar la eficiencia de la prueba de índice de PSA libre en la práctica clínica hospitalaria.
- **Diseño:** Estudio retrospectivo de evaluación de la prueba de índice de PSA libre.
- **Lugar:** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- **Participantes:** 371 casos de pacientes sometidos a biopsia prostática, 104 casos de cáncer de Próstata y 267 casos de Hiperplasia Benigna de Próstata.
- **Intervenciones:** Recolección de datos mediante la revisión de registros médicos hospitalarios y revisión de estudios anatomopatológicos.
- **Principales medidas de resultados:** Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y el área bajo la curva ROC (ABC).
- **Resultados:** El índice de PSA libre con un punto de corte de 0,20 demostró una sensibilidad de 0,85, especificidad de 0,51, valor predictivo positivo de 0,41, Valor Predictivo Negativo 0,90. El Área bajo la curva ROC fue de 0,78.
- **Conclusiones:** El incremento de la especificidad del PSA total es insuficiente para que la prueba sea considerada como optima para discriminar a los pacientes tributarios de biopsia de próstata y evitar las biopsias innecesarias. Sería recomendable elevar el punto de corte para aumentar la sensibilidad de la prueba a 95% a fin de evitar la pérdida de casos detectados de cáncer de próstata..
- **Palabras clave:** Antígeno Prostático Especifico, índice de PSA libre, Cáncer de Próstata

## SUMMARY

- **Objectives:** To determine the effectiveness of the PSA test free index in Clinical Practice.
- **Design:** Retrospective evaluation of the test free PSA index
- **Location:** Hospital National Edgardo Rebagliati Martins
- **Participants:** 371 cases of patients undergoing prostate biopsy, 104 cases of prostate cancer and 267 cases of benign prostatic hyperplasia.
- **Interventions:** Data collection through review of hospital medical records and review of pathological diagnosis.
- **Main outcome measures:** Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, ROC curve (Receiver Operating Characteristic) and the area under the ROC curve (AUC).
- **Results:** The index of free PSA with a cutoff of 0.20 showed a sensitivity of 0.85, specificity of 0.51, positive predictive value of 0.41, negative predictive value of 0.90. The area under the ROC curve was 0.78.
- **Conclusions:** The increased specificity of total PSA is insufficient for the test is considered optimal to discriminate against patients for prostate biopsy and avoid unnecessary biopsies. It would be advisable to raise the setpoint to increase the sensitivity of the test to 95% in order to avoid loss of detected cases of prostate cancer.
- **Key words:** Prostate Specific Antigen, free PSA index, Prostate Cancer

# **La Eficiencia del Índice de PSA Libre en el Diagnostico de Cáncer de Próstata**

## **CAPITULO I: INTRODUCCION**

### **1.1 SITUACIÓN PROBLEMÁTICA**

El cáncer de próstata es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en el mundo (9.2%), siendo sobrepasado solamente por el cáncer de pulmón (18%), estomago (11.9%) y colon (9.4%) (Srougl M, 2000).

En el Perú, según el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, se ha incrementado la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata, publicandose tres reportes sobre la incidencia de Cáncer en Lima, en los años 1969, 1979 y el trienio 1990-1993. Según éstos, la incidencia de cáncer de próstata por 100,000 habitantes ha sido 5.89, 8.9 y 12.7, respectivamente. La tasa de mortalidad por 100,000 habitantes reportada en 1969 y en 1993 fue para el cáncer de próstata 3.63 y 5.51, respectivamente. (Galvez J, 1973). (Olivares J, 1982) Instituto de Enfermedades Neoplásicas (1998).

El Cáncer de próstata es el cáncer mas frecuentemente diagnosticado en el Perú en varones mayores de 65 años y el segundo mas frecuente en varones adultos menores de esa edad. Así mismo, en los Estados unidos es el cáncer mas frecuentemente diagnosticado después del cáncer de piel y la segunda causa de muerte en hombres adulto (Siegel R, 2011).

El cáncer de la próstata es una condición extremadamente frecuente, hecho que ha sido demostrado desde 1935 al evidenciarse que

el 14% de varones fallecidos por otras causas presentaba cáncer de próstata en la necropsia (Rich AR, 1935).

El Factor de riesgo mas fuerte es la edad, encontrándose Neoplasia Intraepitelial de Alto Grado en 8% de los pacientes mayores de 20 años, proporción que se incrementa linealmente en cada década hasta llegar a 80% en los mayores de 70 años (Sakr WA, 2000).

Otros factores de riesgo importantes son el antecedente familiar y la raza negra. El riesgo de Cáncer de próstata es dos veces más alta entre pacientes que tienen un pariente de primer grado con esta enfermedad. Así mismo, los pacientes de raza negra tienen una mayor incidencia y el diagnostico es mas probable en estadios avanzados que en otros razas (Pettanay C, 1996) (Fowler J, 1997) (Smith D, 1997) (Hoffman RM, 2005).

El riesgo de mortalidad a 10 años por cáncer de próstata depende del estadio en que es detectado pero también del grado de diferenciación del tumor, así se ha hallado que si el cáncer es detectado en estadio precoz, la mortalidad vario de 8 % en tumores bien diferenciados a 26 % en los tumores pobremente diferenciados.

Por otro lado, el riesgo de mortalidad por otras causas, en pacientes con diagnostico de cáncer de próstata, fue de 60 % independientemente del grado del tumor. (Lu-Yao GL, 2009).



## 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El Diagnóstico de Cáncer de próstata se realiza mediante una biopsia prostática, sin embargo es una prueba invasiva que frecuentemente ocasiona estrés, dolor, sangrado o infección (Wolf AM, 2010). Así mismo es poco aceptada por los pacientes y no es adecuada para realizarse de primera intención en estudios de tamizaje de cáncer de próstata, más aun si estos estudios deben realizarse en un mismo paciente en forma periódica y continua. Por otro lado se ha demostrado que algunos pacientes presentan una ansiedad persistente en relación a un posible cáncer a pesar que la biopsia es negativa (Fowler FJ Jr, 2006).

Por esta razón se requiere que de una prueba de tamizaje efectiva que sea exacta, confiable y de fácil aplicación y que detecte el cáncer en estadios preclínicos, seleccionando a los pacientes altamente sospechosos y tributarios de la biopsia prostática.

Por muchos años, el tacto rectal fue la prueba de tamizaje principal para el cáncer de próstata. Sin embargo, la prueba tiene una gran variabilidad inter examinador (Smith DS, 1995), y la mayoría de casos de cáncer de próstata se detectan en estadios avanzados con este método (Chodak GW, 1989).

El Antígeno Prostático Específico (PSA) es la prueba mas ampliamente utilizada para este fin desde que se desarrollo la prueba a fines de los 80 y se difundió a partir de la aprobación por la FDA en 1998 para el diagnóstico de cáncer. Su uso se basa en un mayor rendimiento de diagnósticos en estadios tempranos en comparación con el tacto rectal. Sin embargo, la prueba no ha disminuido el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata.

Después de la introducción del PSA , el riesgo de recibir un diagnóstico de cáncer de próstata casi se duplico aumentando de 9% en

1996 a 16% (Coley, 1997). Sin embargo el riesgo de morir por esta enfermedad solo se incremento en 3.2%.

Las mediciones de PSA consideradas como método aislado para el tamizaje del cáncer de próstata, ofrecen ventajas en relación al tacto rectal y la ecografía transrectal. El resultado es cuantitativo, no depende del examinador y la extracción de sangre es mejor aceptada por los pacientes (Cooner WH, 1990).

Se considera que valores antígeno prostático específico (PSA) mayores de 4 ng/dl son sospechosos de cáncer de próstata. Sin embargo, otras patologías como la hiperplasia benigna de próstata, prostatitis, cistitis, trauma perineal, cirugía o manipulación del tracto urinario con instrumentos, así como procesos fisiológicos como la eyaculación pueden elevar en forma leve o moderada los niveles de PSA total, disminuyendo su poder de detección precoz de cáncer de próstata (Catalona WJ, 1991) (Filella X, 1996) (Tchetgen M, 1997) (Klein L, 1997). Así mismo, se observa mayor limitación cuando los valores de PSA se encuentran en la denominada “zona gris” de 4.1 y 10 ng/ml, reportándose hasta un 75 % de biopsias innecesarias por resultados positivos dentro de estos rangos (CatalonaWJ, 1994).

Además, un valor normal de PSA no descarta el cáncer de próstata, detectándose en el 15% de hombres con resultados normales en el tacto rectal y con valores iguales o menores de PSA de 4 ng/dl (Stamey TA, 1987) (Oesterling JE, 1988, 1993) (Thompson IM, 2004).

Debido a estas limitaciones se han propuesto otras pruebas que mejoren la exactitud de dicha prueba, las cuales incluyen la medición de la velocidad de PSA (Variaciones de las concentraciones del PSA en el tiempo) (Smith DS, 1994) (Carter B, 1997), la densidad de PSA (PSA dividido entre el volumen prostático) (Ara Y, 1997), la utilización de puntos de corte diferentes específicos para cada grupo de edad, (Morgan TO, 1996) (Richie J, 1993) (Richardson T, 1997) (Kirolos M, 1997), la

utilización de puntos de corte diferentes específicos para cada raza o grupo étnico (Borer J, 1998), el Índice de PSA (Relación de la fracción libre sobre el PSA total (Bangma CH, 1997). Sin embargo la utilidad clínica de todas estas estrategias no han sido demostradas y son motivo de controversias (Gion M, 1998) (Potter SR, 2001) (Greene KL, 2009).

A pesar de ello, se observa que el Índice de PSA se utiliza en forma regular, rutinaria y se encuentra dentro de los protocolos de diagnóstico, utilizándose en la práctica clínica como criterio de selección para realizar una biopsia de Próstata, sobre todo cuando el PSA se encuentra levemente elevado. Todo ello a pesar de la controversia y que se sugieren realizar mayores estudios para confirmar su validez como prueba de selección de pacientes tributarios de biopsias de próstata (Restrepo B, 2009).

### **1.3 JUSTIFICACIÓN TEORICO-PRACTICA**

El pronóstico del cáncer de próstata depende del estadio en que se diagnostica la enfermedad. Así, los pacientes con tumores confinados a la glándula y que son tratados con prostatectomía radical tienen una supervivencia equiparable a la de los individuos sanos de igual edad mientras que un diagnóstico tardío implica recurrir al tratamiento hormonal y técnicas meramente paliativas. En este sentido la detección precoz, cuando el cáncer se encuentra confinada al órgano, tiene una importancia decisiva porque representa la línea divisoria entre la curación y la progresión. Por tanto, para mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata es preciso efectuar un diagnóstico precoz de la enfermedad.

La principal dificultad para el diagnóstico estriba en la alta prevalencia de Hiperplasia Benigna de Próstata, coexistiendo además, en un importante número de enfermos, ambas patologías: Hiperplasia benigna y cáncer de próstata.

Por ello, es necesario que la utilidad del Índice de PSA libre sea valorada en referencia a una adecuada capacidad de diagnosticar precozmente el cáncer de próstata y a una adecuada capacidad para discriminar entre cáncer de próstata y otras patologías como la hiperplasia benigna de próstata, evitando la realización de biopsias innecesarias; además de una complementariedad al tacto rectal, método empleado clásicamente en el diagnóstico del cáncer de próstata. (Catalona WJ, 1997).

## **1.4. OBJETIVOS**

### **1.4.1. OBJETIVOS GENERAL**

Evaluar la eficiencia de la Prueba índice de PSA libre como prueba diagnóstica de cáncer de próstata en las condiciones que se utilizan en la práctica clínica.

### **1.4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar la sensibilidad de la prueba índice de PSA libre.
- Determinar la especificidad de la prueba índice de PSA libre
- Determinar el valor predictivo positivo de la prueba índice de PSA libre.
- Determinar el valor predictivo negativo de la prueba índice de PSA libre.
- Determinar la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y determinar el área bajo la curva ROC (ABC) de la prueba índice de PSA libre.

## CAPITULO 2: MARCO TEORICO

### 2.1 MARCO CONCEPTUAL

- **Cáncer:** Término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Otros términos utilizados son neoplasias y tumores malignos. Una de las características que define el cáncer es la generación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites normales y pueden invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso que da lugar a la formación de las llamadas metástasis.
- **PSA :** Siglas de “Prostatic Specific Antigen”, nombre en ingles de antígeno prostático específico.
- **Hiperplasia benigna de próstata:** Entidad patológica tumoral caracterizada por crecimiento hiperplásico de la glándula prostática.
- **Valor predictivo positivo:** Proporción de los sujetos con resultados positivos en una prueba, que padecen la enfermedad según la prueba de referencia. Esta medida incorpora la prevalencia de la enfermedad.
- **Valor predictivo negativo:** Proporción de aquellos sujetos con resultados negativos en una prueba, que no padecen la enfermedad según la prueba de referencia. Esta medida incorpora la prevalencia de la enfermedad.
- **Riesgo relativo :** Razón entre la probabilidad de que suceda un desenlace en un periodo determinado en los expuestos al factor de riesgo y la probabilidad de que suceda entre los no expuestos al factor de riesgo y la probabilidad de que suceda entre los no expuestos al factor de riesgo en el mismo periodo.
- **Razón de productos cruzados (Odd ratio) :** Medida de la fuerza o del grado de una asociación aplicable a todos los tipos de estudio

que utilizan datos nominales. Se calcula como el cociente del número de sujetos expuestos al factor de riesgo respecto al de los no expuestos entre los que se presentan la enfermedad, dividido por el cociente del número de sujetos expuestos al factor de riesgo respecto al de los no expuestos cuando no está presente la enfermedad (Sinónimos: razón de ventajas, desigualdad relativa).

## **2.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACION**

Desde su introducción al uso clínico en el año de 1988, el Antígeno prostático específico (PSA) ha sido el marcador tumoral más ampliamente usado en la práctica clínica, con un importante impacto en la historia natural de la enfermedad, al cambiar el momento del diagnóstico del cáncer de próstata, a cuando este es apenas detectable bioquímicamente (Polascik T, 1999).

A pesar de sus conocidas ventajas, el PSA pierde validez cuando sus valores oscilan entre 4.0 y 10 ng/dl. Una zona gris en la cual las posibilidades diagnósticas pueden ser hiperplasia prostática benigna ó adenocarcinoma de próstata, patologías en las cuales, el diagnóstico y tratamiento oportunos tienen evidentes ventajas. (Williams D, 1998) (Scardino P 2001) (Catalona 2000) (Carroll P, 2001)

En 1995 se propuso por primera vez el uso de la relación PSA libre/PSA Total o también denominado índice de PSA libre para la selección de pacientes tributarios de biopsia de próstata en la zona gris del PSA, (cuando el PSA se encuentra entre 4 y 10 ng/dl). Además se describió que en los casos en que aisladamente el PSA sérico total no era capaz de determinar con precisión la positividad o no del cáncer de próstata, demostrada posteriormente en la biopsia, el porcentaje de PSA

libre era útil para identificar a los pacientes con cáncer. Se observó una especificidad del 31% para el porcentaje de PSA libre contra un 0% del PSA sérico total y estableció el punto de corte en 0.25 (Ludrer A, 1995).

Estos estudios iniciales realizados a este respecto muestran que la fracción de PSA libre es distinta en el cáncer de próstata y la hiperplasia benigna próstata, sugiriendo que su dosificación tiene utilidad diagnóstica. Se estableció entonces que la Hipertrofia Prostática Benigna (HPB) produce más PSA en forma libre, en tanto que el cáncer produce más PSA de la forma unida a la proteína.

Así mismo en 1995 se describió que con un punto de corte por debajo de 20% de fracción libre de PSA se consigue una razonable sensibilidad del 90% y una especificidad de 38% lo cual se catalogó como un aceptable índice de falsos positivos (Catalona WJ, 1995).

En 1996 se propuso que el porcentaje de PSA libre sobre PSA total, a un punto de corte del 20%, eliminaba al 0% el porcentaje de biopsias negativas. (Partin AW, 1996).

Posteriormente en un estudio prospectivo multicéntrico efectuado en 1998, con un punto de corte de 25% de fracción libre de PSA, se obtuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 20%, concluyendo que en los casos de zona gris del PSA total se hubiesen ahorrado un 20% de biopsias innecesarias (Catalona WJ 1998).

Scardino en el 2001 reportó que el índice de PSA libre mejoró la especificidad para el diagnóstico del cáncer de próstata con una sensibilidad del 95%, disminuyendo en un 13% las biopsias negativas en hombres con valores de PSA total entre 4.1 y 10 ng/ml. (Scardino P, 2001).

Desde entonces numerosos trabajos se han realizado analizando la utilidad diagnóstica del índice de PSA libre, obteniendo una notable disparidad de resultados.

En este sentido se han realizado estudios que sostienen que el índice de PSA libre no solo es útil en la zona gris del PSA total sino que puede detectar el cáncer de próstata cuando los valores de PSA total son normales es decir cuando es menor de 4 ng/dl (Raaijmakers R, 2004).

Otros trabajos sostienen que la prueba es útil pero que debe mejorarse, proponiendo disminuir el punto de corte para evitar la toma de biopsias con resultado negativo (Marangoni A, 2008) (Restrepo B, 2009).

En el otro extremo existen trabajos que concluyen que la utilidad del índice de PSA libre es mínima y que no permiten diferenciar los casos de cáncer de la hiperplasia benigna de próstata. (Sanz Pérez G, 2000).

## **2.3. BASES TEORICAS**

**2.2.1. El antígeno prostático Específico(PSA).** Es una proteína de 33 kD, producida primariamente en el epitelio prostático, y en la capa epitelial de las glándulas periuretrales. El PSA en condiciones normales circula en su mayor parte (85%) unido a proteínas inhibidoras de las proteasas, entre las que destacan la alfa-1-antiquimiotripsina y la alfa-2-macroglobulina. Este PSA conjugado funciona como una serin proteasa enzimáticamente inactiva (Lilja A, 1991). El 15% restante del PSA está en forma libre o no ligada. (Andriole GI ,1993) (Schellhammer PL, 1993).

**2.2.2. El PSA Libre.** El PSA en forma libre puede ser detectado mediante inmunoensayos que emplean anticuerpos dirigidos específicamente frente a esta fracción.



En condiciones normales, el PSA es producido por las células epiteliales de la próstata y liberado al líquido seminal, donde alcanza una elevada concentración. Únicamente, una pequeña cantidad de PSA libre alcanza la circulación general debido a la barrera que conforman la célula epitelial y la membrana basal. Ello permite que el PSA persista suficiente tiempo en contacto con una serie de enzimas presentes en el líquido seminal y que actúen sobre él inactivando parcialmente su actividad proteolítica. Así, cuando el PSA accede a la circulación general podrá circular en parte sin unirse a ninguna macromolécula. En presencia de cáncer se producen una serie de disrupciones en la barrera de acceso del PSA a la circulación general que favorecen su paso a la sangre. Por este motivo la acción de las enzimas proteolíticas es menor, resultando de ello una menor inactivación del PSA. El porcentaje de PSA que puede circular en forma libre en los pacientes con cáncer es, en consecuencia, menor que en los controles sanos o en los pacientes con Hiperplasia Benigna de Próstata (Stamey TA, 1987).

Hay que destacar que, a diferencia de lo que sucede con el PSA total, no se observa entre los pacientes con hiperplasia benigna próstata un comportamiento distinto del porcentaje de PSA libre en función de la existencia de complicaciones asociadas (infección urinaria o retención aguda de orina) o del volumen de la próstata.

Ambos factores, la existencia de complicaciones asociadas o un elevado volumen prostático, parecen incidir de forma semejante en las concentraciones de PSA total y de PSA libre, no afectándose, en consecuencia, el índice de PSA libre (Luderer AA, 1995).

## **CAPITULO 3: METODOLOGIA**

### **3.1. TIPO DE ESTUDIO.**

Retrospectivo de evaluación de los parámetros de eficiencia de la Prueba de índice de PSA libre.

### **3.2. UNIVERSO Y MUESTRA**

#### **3.2.1 POBLACION**

Pacientes varones con patología prostática a los que se les realiza la prueba de Índice de PSA Libre y que fueron sometidos al procedimiento de biopsia prostática.

#### **3.2.2 MUESTRA**

371 pacientes que fueron sometidos al procedimiento de biopsia prostática y a los cuales se les realizo previamente la prueba de PSA total e índice de PSA libre en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 y 2012.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes varones mayores de 40 años.
- Pacientes con PSA total entre 4 y 10 ng/ml realizada previamente a la biopsia prostática.
- Pacientes a los que se les haya realizado la prueba de índice de PSA libre previamente al procedimiento de biopsia prostática.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con diagnostico previo de cáncer de próstata.
- Pacientes que hayan sido sometidos al procedimiento de biopsia u otro tratamiento quirúrgico de la próstata previamente a la toma de la muestra para la prueba de PSA total y de índice de PSA libre.

- Pacientes que hubieran recibido tratamiento médico que pudiera alterar los valores de PSA total y PSA Libre como los inhibidores de alfa-5-reductasa, tiazidas, metotrexate o ciclofosfamida.

### **3.3 RECOLECCIÓN DE DATOS**

Se reviso los registros médicos y los estudios anatomopatologicos de los pacientes que fueron sometidos a biopsias de próstata realizadas Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre los años 2010 y 2012.

### **3.4 PROCESAMIENTO DE DATOS**

Se tabularon los datos y se clasificaran según el resultado anatomo-patológico de la biopsia de próstata y según la prueba índice de PSA libre: positivo si el valor es menor o igual a 0.20 y negativo si el valor es mayor de 0.20.

En el análisis estadístico se considero el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, curva ROC (Receiver Operating Characteristic) y el area bajo la curva ROC (ABC), utilizando el programa SPSS 15 y considerando el estudio anatomo-patológico como "estándar de oro".

## CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSION

### 4.1. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 371 casos con PSA total entre 4 y 10 ng/ml, 104 casos de carcinoma de próstata y 267 casos de hiperplasia benigna de próstata, con una media para el PSA total de 6,8 y 6,6 y una DS de 1,69 y 1,76 respectivamente (Figura 1).

No se encontró diferencia significativa entre las medias de PSA total de ambos grupos (Test de Wilcoxon).

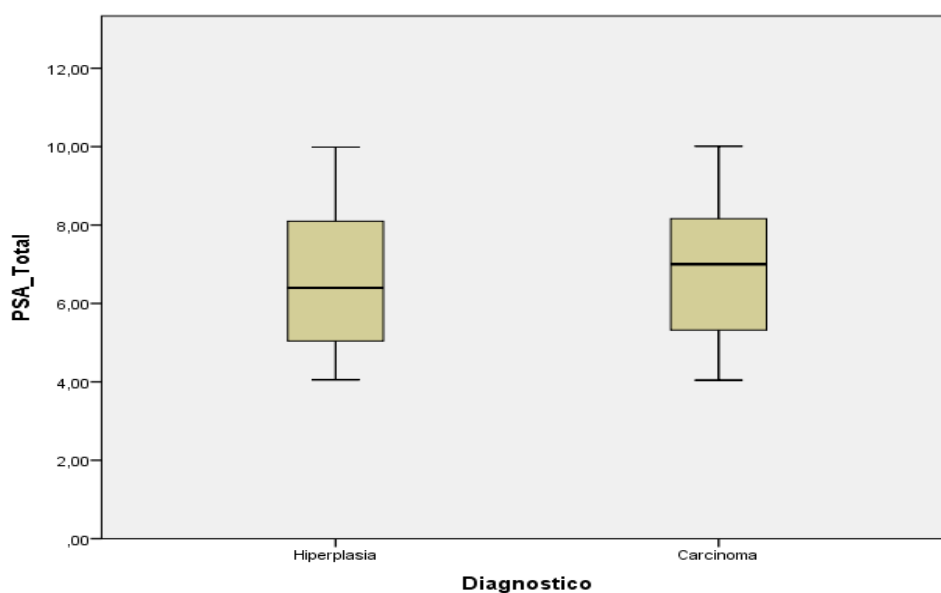


Figura 1. Valores de PSA total por diagnostico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata

El índice de PSA libre presento una media 0,13 y una DS de 0,08 para los casos carcinoma de próstata y una media de 0,21 y una DS de 0,09 para los casos de hiperplasia benigna de próstata (Figura 2 y 3).

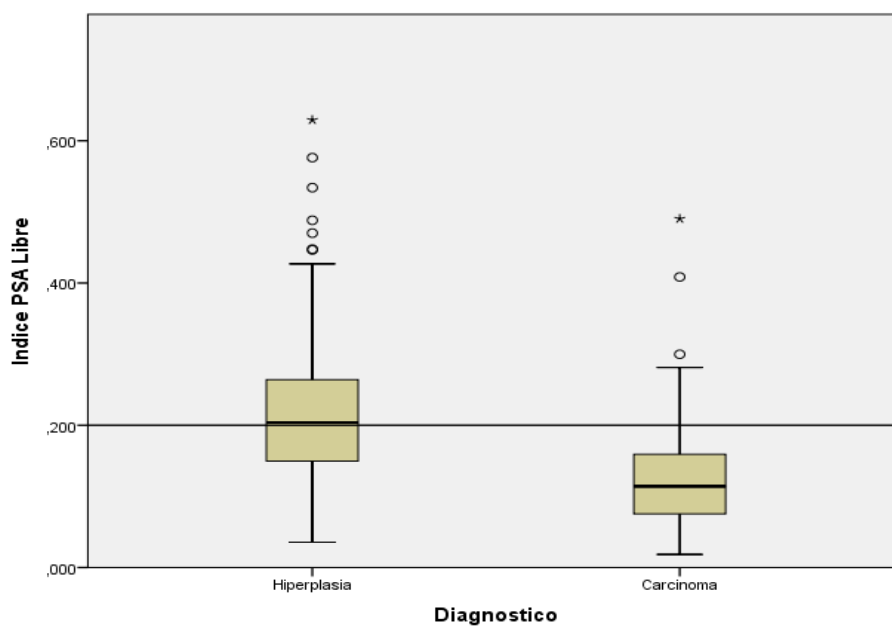


Figura 2. Valores de la prueba índice de PSA libre por diagnostico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata.

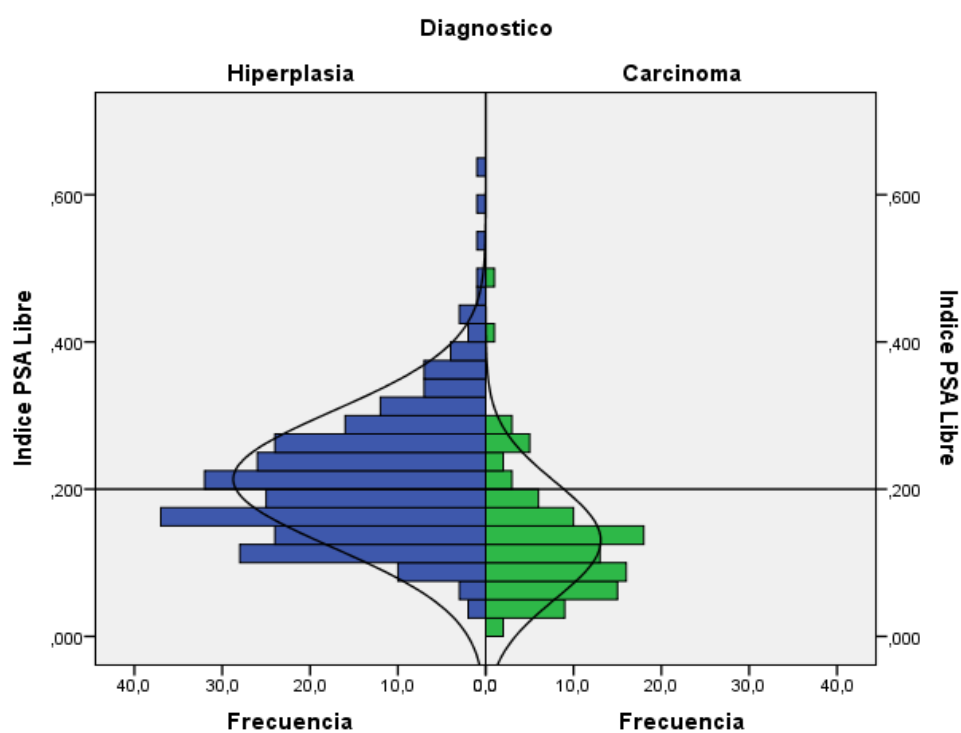


Figura 3. Distribución de los valores de índice de PSA libre por diagnostico de carcinoma e hiperplasia benigna de próstata.

Los valores obtenidos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo en diferentes puntos de corte, incluyendo el utilizado en la práctica clínica de 0,20, se presentan en la Tabla 1 y 2 y en la Figura 4.

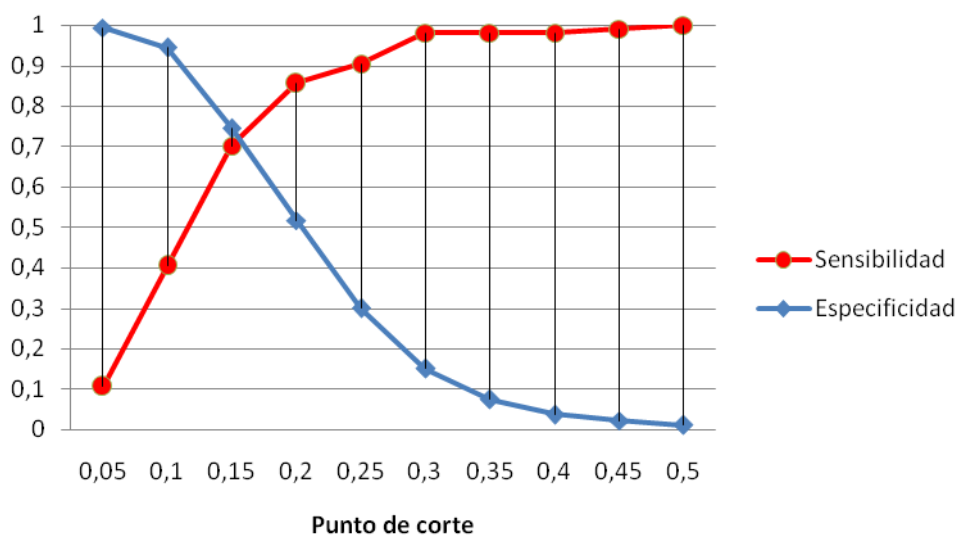
Tabla 1. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la prueba de índice de PSA libre en diferentes puntos de corte.

Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
0,05	0,106	0,993	0,379	0,728
0,10	0,404	0,944	0,736	0,800
0,15	0,702	0,745	0,517	0,865
0,20	0,856	0,517	0,408	0,902
0,25	0,904	0,300	0,334	0,889
0,30	0,981	0,150	0,310	0,952
0,35	0,981	0,075	0,292	0,909
0,40	0,981	0,037	0,284	0,833
0,45	0,990	0,022	0,282	0,849
0,50	1,000	0,011	0,282	1,000

Tabla 2. Punto de corte y especificidad del índice de PSA Libre con una sensibilidad de 0,85, 0,90 y 0,95.

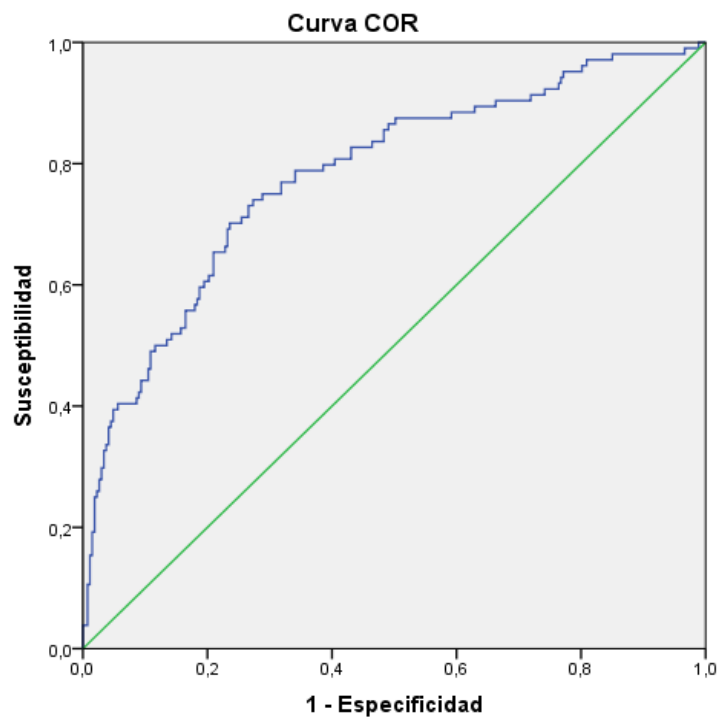
Punto de corte	Sensibilidad Nro. de casos de cáncer detectados	Especificidad Nro. de biopsia innecesarias evitadas
0,280	0,95 (99/104)	0,20 (53/267)
0,250	0,90 (94/104)	0,30 (80/267)
0,200	0,85 (89/104)	0,52 (138/267)

Figura 4. Sensibilidad y especificidad de la prueba de índice de PSA libre en diferentes puntos de corte.



La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) se presenta en la figura 5. El área bajo la curva ROC (ABC) obtenida fue de 0,781.

Figura 5. Curva ROC de la prueba índice de PSA libre



## 4.2 ANALISIS, INTERPRETACION Y DISCUSION

La prueba de índice PSA libre se utiliza en la práctica clínica como una prueba que intenta discriminar a los pacientes tributarios de los no tributarios de biopsia prostática, después que se han sometido a la prueba de PSA total y que han obtenido valores en la “zona gris” de la prueba, es decir entre 4 y 10 ng/ml, motivo por lo cual se espera idealmente que el índice de PSA libre se caracterice por tener especialmente una alta especificidad, a fin de evitar la realización de biopsias innecesarias.

Evitar las biopsias innecesarias es una de los objetivos más esperados en este tipo de prueba, puesto que se ha observado que hasta un tercio de los varones sometidos a este procedimiento experimentan dolor, fiebre, sangrado, infección, dificultades urinarias u otras consecuencias que necesariamente ha requerido seguimiento médico además de que el 1 % ha requerido hospitalización (Rosario D, 2012).

Sin embargo, la mayoría de los investigadores sugieren que el punto de corte óptimo del índice de PSA libre se establezca con la mayor sensibilidad posible, siendo esta alrededor del 95 %, a fin de minimizar la posibilidad de perder los casos de cáncer de próstata ya detectados previamente por el PSA total (Hoffman R, 2000).

En el presente estudio este punto de corte recomendado con un 95% de sensibilidad se encuentra en 0,28, observándose una



especificidad de la prueba en ese punto es de 0,20 (Tabla 2), lo cual traduce que la prueba de índice de PSA libre reduce en un 20% las biopsias innecesarias con un mínimo de pérdida de sensibilidad cuando se utiliza posteriormente y en serie al PSA Total. Estos resultados son muy parecidos a los resultados del estudio multicéntrico que realizó Catalona y col. que sirvió para establecer un criterio general de uso y su posterior aprobación por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) en el año 1998, en el que demostró que usando un punto de corte de 0.25, en el cual se encuentra una sensibilidad de 95%, se puede evitar el 20% de biopsias innecesarias (Catalona WJ,1998).

Sin embargo, se considera que este aumento de 20 % de la especificidad sobre la prueba del PSA total dista considerablemente del ideal de 100%. En este sentido Hoffman y col. en el año 2000 publico un meta-análisis sobre el tema, que incluía la revisión del trabajo de Catalona anteriormente mencionado, en el cual concluyo que la prueba no tenía un buen poder de discriminación y que a pesar que la prueba podría ser de ayuda en la toma de decisión clínica y podría reducir el número de biopsias innecesarias, los pacientes podrían encontrar que no es suficiente para evitar las biopsias innecesarias (Hoffman R,2000).

Esto concuerda además con el índice de exactitud de la prueba según el área bajo la curva ROC (ABC) de 0,78 encontrada en el presente estudio, la cual la categoriza como una prueba de

desempeño regular (Swets JA, 1988). En este caso no se puede establecer un punto óptimo de discriminación entre los casos tributarios o no de biopsias, dado que en la misma forma que otras pruebas con una ABC similar, no existe un punto de corte confiable que evite la realización de biopsias innecesarias (Alta Especificidad) y que al mismo tiempo impida la pérdida de casos ya detectados por el PSA Total (Alta Sensibilidad). En este sentido, se observa una mayor sensibilidad (pocos casos perdidos) conjuntamente con una menor especificidad (mayor número de falsos positivos) y a la inversa. Ante estas circunstancias es comprensible que se recomiende valorizar más minimizar la pérdida de casos ya captados por el PSA total y que se utilice un punto de corte con la mayor sensibilidad posible, aunque esto sea a expensas de la capacidad de evitar las biopsias innecesarias.

Así mismo, en el presente estudio se observa en el punto de corte utilizado en la práctica clínica de 0,20 , una especificidad de 0,51 y una sensibilidad de 0,85, lo cual se traduce en que se evitan solo el 51 % de biopsias innecesarias pero además se pierden una proporción importante de casos de cáncer de próstata ya detectados por el PSA total, lo cual dada la seriedad del diagnóstico no es recomendable. Esto se evidencia en la figura 2 en donde se observa que el punto de corte de 0,20 se encuentra muy cercano a la media de los casos de Hiperplasia benigna de próstata que es de 0,21 y en la figura 3 se observa en el cuadrante inferior izquierdo la distribución de los falsos positivos.

En este sentido se observa que al utilizar la prueba de índice de PSA libre con un punto de corte que no tiene la sensibilidad recomendada de 95% podría dar la impresión que la prueba no funciona en ambos sentidos, es decir no impide la realización de biopsias innecesarias (Especificidad inadecuada) y tampoco evita la pérdida de casos de cáncer ya detectados por el PSA Total (Sensibilidad inadecuada). Esto se evidencia más cuando se intenta mejorar la especificidad de la prueba disminuyendo el punto de corte, como por ejemplo a 0,15, mejoraría la especificidad a 0,74 y el valor predictivo positivo a 0,51 pero a costas de una mayor disminución de su sensibilidad a 0,70 lo cual sería mucho menos recomendable (figura 4)

En el presente estudio el punto de corte de la prueba de índice de PSA libre óptimo encontrado, con una sensibilidad recomendada de 95%, es de 0,28, punto en el cual se obtendría una especificidad 0,20. Estos resultados son muy similares a los resultados publicados por Catalana en 1998, en donde se recomienda un punto de corte de 0,25 con el cual se obtiene una sensibilidad de 0,95 y una especificidad de 0,20. Por lo cual podría ser recomendable elevar el punto de corte actualmente utilizado de 0,20 a fin de mejorar la sensibilidad de la prueba y minimizar la pérdida de casos de cáncer de próstata ya detectados por la prueba de PSA total.

Por otro lado, en los últimos años nuevas evidencias han cambiado los puntos de vista con los que se evaluaban las pruebas de

tamizaje para el cáncer de próstata. Es así, que recientemente se ha cuestionando los lineamientos del manejo clínico del cáncer de próstata al evidenciarse que el tratamiento de estos casos no demuestran una reducción de la mortalidad y por el contrario deterioran en una importante proporción la calidad de vida del paciente, motivando que la Brigada de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos recomiende la restricción del uso del PSA total como prueba de Screening en la población general (Mayer V, 2012). Estas nuevas circunstancias exigen una mayor especificidad y poder de discriminación de la pruebas que se van a utilizar en combinación con el PSA total, motivo por el cual se han propuesto otras variantes del PSA total alternativas al índice de PSA libre, como el PSA específico para la edad, la densidad de PSA y la velocidad de PSA. Sin embargo, todos estos métodos tienen limitaciones. El PSA específico para la edad no tiene una sensibilidad aceptable y muestra una pérdida importante de casos de cáncer (Catalona W, 1994). La densidad de PSA requiere de una ecografía transrectal que determine el volumen prostático, lo que lo hace poco práctico y más costoso que una prueba de sangre y la velocidad de PSA requiere al menos tres toma de muestras para la medición de PSA en un término de 18 meses para evaluar su variación.

El uso de rutina del índice de PSA libre en la práctica clínica esta probablemente más en relación a la practicidad de su implementación y costos que a su poder de discriminación, además

del hecho de que no existe una prueba alternativa que cubra todos los aspectos antes mencionados por lo cual todavía persiste el reto de encontrar una prueba con la suficiente especificidad para discriminar con eficiencia a los pacientes tributarios y no tributarios de biopsia prostática.

## CONCLUSIONES

1. La prueba índice de PSA libre cuando se utiliza con un punto de corte con una sensibilidad de 95% mejora la especificidad del PSA total en un 20 %, cuando el PSA total se encuentra entre 4 y 10 ng/ml.
2. El incremento de la especificidad del PSA total, antes mencionado, es insuficiente para que la prueba sea considerada como optima para discriminar a los paciente tributarios de biopsia de próstata y evitar la biopsias innecesarias.
3. Con el punto de corte utilizado de 0,20 se obtiene una sensibilidad de 85.6% y una especificidad de 51.7%.

## RECOMENDACIONES

1. Sería recomendable considerar elegir un punto de corte en donde se obtenga un 95 % de sensibilidad a fin de evitar la pérdida de casos de cáncer de próstata ya detectados por el PSA Total.
2. Continuar con la búsqueda de alternativas a esta prueba que permitan discriminar a los pacientes tributarios de los no tributarios de biopsia prostática con eficiencia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Abdalla I, Ray P, Vijayakumar S. (1998). Race and serum prostate-specific antigen levels; current status and future directions. *Semin Urol Oncol*; 16: 4207-13.
- Andriole GI, Catalona WJ. (1993). Using PSA to screen for prostate cancer; The Washington University experience. *Urol-Clin-North*; 20: 647-651.
- Ara Y, Maeda H, et al. (1997). Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsy for detecting prostate cancer in japanesse patients with normal rectal examinations and intermediate prostate specific antigen levels. *J Urology*; 158: 861-864.
- Arcangeli CG, Omstein DK, Keetch DW, et al. (1997). El antígeno prostático específico como prueba de detección selectiva del cáncer de próstata. *Urol Clin North Am*; 24: 2,333-345.
- Bangma Ch, Rietbergen J, et al. (1997). The Free-to- total prostate specific antigen in screening for prostate cancer in the general population. *J Urology*; 157: 2191-2196.
- Bangma Chris, Rietbergen John, et al. (1997). El antígeno prostático específico como prueba detección selectiva: La experiencia de Holanda. *Urol Clin North Am*; 24: 2347-355.
- Basso D, Foggar P, Piva F, Navaglia S. (2000). Total psa, free psa/ total ratio and molecular psa detection in prostate cancer: wich is clinically effective and when? *Urology*; 55: 710 – 715.
- Beduschi M, Osterling J. (1997). Densidad del antígeno prostático específico. *Urol Clin Nort Am*; 24: 2,367- 378.
- Borer J, Sherman J, et al. (1998). Age specific prostate specifc antigen references ranges: population specific. *J Urology*; 159: 444-448.
- Brawer MK. (1993). The diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer*; 71: 899-905.
- Carroll. P. (2001) Serum prostrate specific antigen for prostate cancer early detection: total, free, age stratified, or complexed? *Urology*; 57:591-593.

- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ et al. (1992). Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA; 267: 2215-20.
- Carter B, Pearson J. (1997). Velocidad del antígeno prostático específico y mediciones repetidas del antígeno prostático específico. Urol Clin North Am; 24: 379-385.
- Casal JM, González O, Deparci A, et al. (1999). Cociente PSA libre/PSA total. Su significación y utilidad diagnóstica en el cáncer de próstata. Rev Arg Urol; 64(2):77.
- Catalona WJ, Smith DS, Raatliff TL et al (1991). Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Eng J Med; 324:1156-61.
- Catalona WJ, Richie J, Ahmann F, Hudson M, Scardino P et al. (1994) Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urology; 151: 1283-90.
- Catalona WJ, Hudson M, Scardino P, Richie J, Ahmann F. et al (1994). Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer receiver operating characteristic curve. J Urology; 152: 2037-42.
- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al. (1995). Evaluation of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA; 274:1214-20.
- Catalona WJ, Smith DS, OrnsteinDK (1997). Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4,0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. JAMA; 277:1452-5.
- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A. (1998). Use of the percentage of free prostatic-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. JAMA; 279: 1542-1547.



- Catalona W, Southwick P, Slawin K, Partin A, y Cols. (2000). Comparison of free psa, psa density, and age specific cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*; 56: 255 – 260.
- Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW (1989). Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urology* 1989; 141: 1136-8.
- Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG (1997). Early detection of prostate cancer. Prior probability and effectiveness of tests. *Ann Intern Med*; 126: 394-406.
- Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr. (1990). Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urology*; 143: 1146-52.
- Filella X, Molina R, Ballesta AM et al. (1996). Value of PSA in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of a multicentre study. *Eur J Cancer*; 32 A: 1125-8.
- Fowler J, Bigler S, et al. (1997). Prostate Specific Antigen in Black and white men after hormonal therapies for prostate cancer. *J Urology*; 158: 150-154.
- Fowler FJ Jr, Barry MJ, Walker-Corkery B, et al. (2006). The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med* ;21: 715-21.
- Galvez, J. (1973). Programa de Registro de Incidencia de Cáncer en Lima Metropolitana. Instituto de Enfermedades Neoplásicas.
- Gann PH, Ma J, Catalona WJ, Stampfer MJ (2002). Strategies combining total and percent free prostate specific antigen for detecting prostate cancer: a prospective evaluation. *J Urology*; 167: 2427-34.
- García H., Varela R. (2010). Validez diagnóstica del antígeno prostático específico para la presencia de metástasis en pacientes con cáncer de próstata. *Urol. Colomb*; XIX: 13-18.

- Gion M, Mione R, Barioli P et al. (1998). Percent free prostate-specific antigen in assessing the probability of prostate cancer under optimal analytical conditions. Clin Chem; 44: 2462-2470.
- González E, Rosquete Grísel, Sariol A, Mena M (2007). Índice Psa Libre/ Psa Total: Una Herramienta para la Detección Precoz del Cáncer de Próstata. Arch Méd. de Camagüey; 11 (6) ISSN 1025-0255
- Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. (2009). Prostate specific antigen best practice statement update. J. Urol; 182: 2232-41.
- Hoffman R, Clanon D, Littenberg B, Frank J, Peirce J (2000). Using the free-to-total prostate-specific antigen ratio to detect prostate cancer in men with nonspecific elevations of prostate-specific antigen levels. J Gen Intern Med; 15: 739-748.
- Hoffman RM, Stone SN, Espey D, Potosky AL (2005). Differences between men with screening-detected versus clinically diagnosed prostate cancers in the USA. BMC Cancer; 5: 27.
- Instituto de Enfermedades Neoplásicas (1998). Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. 1990-1993. Centro de Investigación en Cáncer "Maes-Heller". Lima.
- Klein L, Lowe F. (1997). Efectos de la manipulación prostática sobre los niveles del antígeno prostático específico. Urol Clin North Am; 24: 2325-333.
- Kirollos M. (1997). Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate specific antigen and age. J Urology; 158: 143-145.
- Lilja A, Christensson U, Dahlen MT, Matikainen O, Nilsson K, Pettersson T, Lövgren. (1991). Prostate-Specific antigen in human serum occurs predominately in complex with  $\alpha_1$ -antichymotrypsin. Clin Chem; 37: 1618-1625.
- Lindstedt G, Jacobson A, Lindberg PA, Hedelin H, Pettersson S, Unsgaard B. (1990). Determination of serum prostate specific antigen in serum by immunoradiometric assay. Clin Chem; 36: 53-8.
- López A, Gómez J, Márquez J, M. Leva (2006). Determinación del punto de corte del porcentaje de PSA libre para la selección de

pacientes sometidos a primera biopsia de próstata. *Actas Urol Esp*; 30 (1): 13-17.

- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al (2009). Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*; 302: 1202-9.
- Luderer AA, Ya-Ting C, Soriano TF et al. (1995). Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnostic performance of prostate specific antigen in the diagnostic grey zone of total prostate-specific antigen. *Urology*; 46: 187-94.
- Marangoni A, Secchi A, Marchegiani S, Surur AI, Juaneda R. y col. (2008). Determinación de la utilidad de la relación APE l/t (Antígeno Prostático Específico libre sobre el total) en pacientes con sospecha de cáncer de próstata estudiados por biopsia ecográfica endorrectal. *RAR*; 72 : 3.
- Mayer V. (2012). Screening for Prostate Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*; 157: 120-133.
- Medina R., Barrero R, Morales A. y col. (2003). Modelo Predictivo de Cáncer De Próstata en Pacientes con Indicación de Biopsia. *Actas Urol Esp*; 27 (5): 356-360.
- Mitrunen K, Pettersson K, Piironen T et al (1995). Dual-label one step immunoassay for simultaneous measurement of free and total prostate-specific antigen concentrations and ratios in serum. *Clin Chem*; 41: 1115-20.
- Morgan TO, Jacobson SJ, Mc Carthy WF, et al. (1996). Age specific references ranges for prostate- specific antigen in African American Men. *N Engl J Med*; 335: 304- 310.
- Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW, Bruzek DJ, Rock RC, et al. (1988). Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urology*; 139: 766-72.
- Oesterling JE. (1991) Prostate specific antigen: a critical assessment

of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urology*; 145: 907-23.

- Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. (1993). The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA*; 269: 5760.
- Oesterling JE, Wojno KJ; England B. (1996). A comparison of free to total PSA (F/T) ratio to total PSA for distinguishing benign prostatic hyperplasia (BPH) from prostate cancer (Cap) using the Abbott AxSYM system. *J. Urol*; 155: 370.
- Olivares, J. (1982) Cancer incidence in Peru. Proceedings of the First UICC Conference on Cancer Prevention in Developing Countries. The University of Nagoya Press. Nagoya.
- Ornstein D, Rao G, Smith D, et al. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urology*; 199: 157: 195-198.
- Parker SL, Tone T, Bolden S, et. al: Cancer Statistic, 1996. *Cancer Journal for Clinicians*; 46: 5-27.
- Partin AW, Subong ENP, Kelley CA. (1996). Prospective analysis of free to total PSA ratio (PSAf/PSAt) for prostate cancer detection and the clearance rate of PSAt after radical prostatectomy. *J Urology*; 155: 416.
- Pettanay C, et al. (1996). PSA and pathological features of prostate cancer in black and white patient: A comparative study based on radical prostatectomy specimens. *J Urology*; 160: 437-442.
- Polascik T., Oesterling J., Partin A (1999). Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned, and where are we going. *J Urology* ; 162: 293-306.
- Potter SR, Horniger W, Tinzi M, Bartsch G, Partin AW (2001). Age, prostate specific antigen and digital rectal examination as determinants of probability of having prostate cancer. *Urology*; 57: 1100- 1104.
- Prostagiacomo AF, Lilja H, Petersen K. (1996). A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostates: The best case scenario. *J Urology*; 156: 350-354.

- Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, et al. (2004). Prostate cancer detection in the prostatic specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor aggressiveness. J Urology; 171 : 2245-2249.
- Ravery v, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toubanc M, Boccon-Gibood L. (2000). Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. J Urology. 164: 393-6.
- Reissigl A, Bartsch G. (1997). El antígeno prostático específico como prueba de detección selectiva. La experiencia de Austria. Urol Clin North Am; 24: 2357-365.
- Restrepo B. Camilo J, Samaca Y, Silva JM, Cataño JG (2009). Relación de PSA libre sobre PSA total en el diagnóstico del cáncer de próstata. Urol. Colomb. XVIII, 1: 15-18.
- Rich AR (1935). On the frequency of occurrence of occult carcinoma of the prostate. J Urol; 33: 215.
- Richardson T, Oesterling J. (1997). Valores de referencia específicos para la edad del antígeno prostático específico sérico. Urol Clin Nort Am; 24: 2387-401.
- Richie J, Catalona W, et al. (1993). Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostatespecific antigen and digital rectal examination. Urology; 42: 365-374.
- Roberts RO, Bersgstralht EJ, Peterson NR, Bostiwick DG, Lieber MM, Jacobsen SJ (2000). Positive and negative biopsies in the pre-prostate specific antigen and prostate specific antigen eras, 1980 to 1997. J Urology; 163: 163:1471-S.
- Rodriguez A, Gonzalez A, Barbagelata A, Pita S, (2008). Importancia de la velocidad y la densidad de PSA en la predicción de cáncer de próstata en la pieza de RTU o adenomectomía de pacientes con biopsia prostática previa negativa. Actas Urol Esp; 32(8): 779-786.
- Rosario D, Lane J, Metcalfe C, Donovan J, Doble A et al. (2012) Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen: prospective evaluation within ProtecT study. BMJ; 344: d7894.

- Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. (1992). 5- Alpha – reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*; 339: 887.
- Sakr WA, Billis A, Ekman P et al. (2000). Epidemiology of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Scand J Urol Nephrol*; suppl 205: 11-18.
- Sanz Pérez G, Zudaire J, Maalik , López Ferrandis J, Sánchez D. y Col. (2000). Factores Influyentes en la presencia de Carcinoma en las Biopsias de Próstata. *Actas Urológicas Españolas. Actas Urol Esp*; 24 (10): 801-804.
- Scardino P, Lee C. (2001). Percent free prostate-specific antigen for first time biopsy. *Urology*; 57: 594-598.
- Schellhammer PL, Wrigit GL Jr. (1993) Biomolecular and Clinical Characteristics of PSA and other candidate prostate tumor markers. *Urol Clin N Amer*; 20: 597.
- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics (2011). The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*; 61: 212-36.
- Smith DS, Catalona W. (1994). Rate of change in serum PSA levels as a method for prostate cancer detection. *J Urology* 152: 1163.
- Smith DS, Catalona WJ. (1995). Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*; 45: 70-4.
- Smith D, Bullock A, Catalona W. (1997). Racial differences in operating characteristics of prostate cancer screening test. *J Urology*; 158: 1861-1866.
- Srougl M, Dzik C (2000). Prostate Cancer. In: *Urological Cancer*. Rio de Janeiro, Brazillan Society of Urology; 33-41.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR et al.(1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*; 317: 909-16.
- Swets JA (1988). Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 240: 1285-1293.

- Tchetgen M, Oesterling J. (1997). Efectos producidos por la prostatitis, la retención urinaria, la eyaculación y la deambulaci3n sobre los niveles s3ricos de ant3geno prost3tico espec3fico. Urol Clin North Am; 24: 2,315-325.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. (2004). Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq 4.0$  ng per milliliter. N Engl J. Med; 350:2239-46.
- Williams D, Partin A, Catalona W, y Cols.(1998). Interpretation of free prostate specific antigen studies of the detection of prostate cancer. J Urology; 159: 5-12.
- Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, et al (2010). American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update. CA Cancer J Clin; 60: 70-98.
- Valdivia I, Quiroa F, Aguirre R, Alarcon E y Col. (2002). Eficacia del examen digital rectal de la pr3stata y ant3geno prost3tico espec3fico en la detecci3n del c3ncer de pr3stata. Rev Med Hered; 13 (4): 125-130.
- Viveros J.M, Rojas L, Solares M.E, Lamm L. et al. (2006). Utilidad de la fracci3n libre de ant3geno prost3tico espec3fico como factor pron3stico del estadio patol3gico en pacientes de prostatectom3a radical. Rev Mex Urol; 66(3): 116-121.